

УДК 616

А.И. Шульженко., Ю.И. Силенко

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТЕЙ

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Ключом к восстановлению функции зуба и структуры ЗЧА после травмы или заболевания является регенерация. Регенерация может быть репаративной, физиологической и патологической. Репаративная регенерация характеризуется заживлением повреждённых тканей после прекращения действия патогенного фактора. Её результатом является заполнения дефекта аналогичной тканью или соединительной тканью. Физиологическая регенерация – обновление внутриклеточных структур в течение всей жизни. Её результатом можно считать обеспечение нормальной деятельности клеток и тканей. Патологическая регенерация – обновление внутриклеточных структур на фоне действия патогенных факторов, как результат - заживление тканей в условиях патологии.

Также следует выделить полную и неполную регенерацию. Полной называется регенерация, в результате которой дефект ткани заполняется аналогичной тканью, и место повреждения полностью исчезает. Неполная регенерация – это вид регенерации, при которой дефект ткани заполняется другой тканью (соединительной) [1].

В экспериментальном исследовании на белых крысах нами был установлен факт регуляции регенераторного процесса пародонтальными полипептидами. Эпителизация и полное восстановление дефекта слизистой оболочки, у животных получающих пародонтальные полипептиды проходила почти в 2 раза быстрее, чем у животных получающих физиологический раствор. Результаты данного исследования

дали толчок к более подробному изучению процесса репаративной регенерации, методов её регуляции и применения в стоматологии [2].

В процессе репаративной регенерации мы можем выделить три фазы: 1) первичный тканевой ответ; 2) пролиферация; 3) формирование остеоида и грубоволокнистой костной ткани [3].

1. Первичный тканевой ответ – можно подразделить на три фазы: 1) ранняя - характеризуется гибелью повреждённых тканей, вазодилатацией, миграцией лейкоцитов в очаг повреждения. 2) промежуточная фаза – суть которой составляет локальный протеолиз; 3) – восстановительная фаза, во время которой происходит выработка белков и васкуляризация.

1) Ранняя фаза: В этой фазе можно выделить фазы альтерации и экссудации.

Альтерация – под воздействием травмирующего фактора прямо на костную ткань, а также из-за повреждения сосудов. Часть костной ткани в месте повреждения гибнет. Образовавшийся дефект заполняется кровью.

Экссудация - характеризуется вазодилатацией, повышенной миграцией макрофагов и лимфоцитов в очаг поражения, что обуславливает иммунологические реакции с участием цитотоксинов. Повышенное содержание простагландинов, иммуноцитокининов (ФНО–альфа, ИЛ-1бэта, ИЛ-6) в десневой жидкости провоцирует процессы деструкции костной ткани путём активации остеокластической резорбции.

2) Промежуточная (очистительная) фаза: циркулирующие мононуклеарные клетки образуют скопления и сливаются друг с другом, формируя мультиядерные клетки – остеокласты, которые присоединяются к поверхности кости. Под остеокластом образуется гофрированная или щётчатая кайма, ограничивающая пространство под клеткой. В это пространство остеокласт продуцирует ионы водорода, лактат и протеолитические ферменты которые вызывают разрушение белкового

матрикса, это сопровождается выделением минеральных компонентов кости [4].

3) Восстановительная фаза: далее происходит инициация остеогенеза. Выделение из сыворотки и плазмы крови факторов роста: альфа2-HS гликопротеинов; PDGF–протеинов – стимулирующих митоз остеогенных клеток, эндотелиальных клеток капилляров кости, регулирующих выработку фибронектина остеобластами; протеинов группы IGF – являющихся «сигнальными» рецепторами клеточных мембран остеогенных клеток активирующих их деятельность на эндоссальной поверхности кости. Секреция остеокластами в процессе резорбции матрикса GCSF-фактора – активирующего переход в активную форму граничащих с нишами резорбции неактивных остеобластов. Также выделение TGF- β протеинов ингибирующих действие остеокластов [5,6,7]. Фаза первичного тканевого ответа длится 24-48 часов [8,7].

Принято считать, что стандартная последовательность местных реакций на повреждение заключается в мобилизации ресурсов организма для борьбы собственно с повреждением целостности ткани. Вместе с тем, воспалительный процесс сам может оказывать повреждающий эффект и вызывать боль, функциональные нарушения, особенно когда исходные повреждения поддерживаются аутоиммунным механизмом [9]. При этом иммунная система ошибочно продуцирует антитела против собственных антигенов макроорганизма [10].

2. Пролиферация – На третьи сутки после травмы происходит синтез морфогенетических белков: BMP – 2; - 3; - 4; - 5. Эти белки иницируют митоз и дифференциацию остеогенных клеток в остеобласты [11,7]. Начинается пролиферация мелких сосудов, одновременно происходит пролиферация остеогенных клеток и дифференциация их в остеобласты. Пролиферация гаверсовых сосудов и остеогенных клеток происходит по ходу гаверсовых каналов [12,13].

3. Формирование остеоида и грубоволокнистой костной ткани – происходит синтез остеобластами органического матрикса. Выделение костных морфогенетических протеинов, в частности протеина BMP – 1, являясь ферментом он принимает активное участие в синтезе коллагена [11,7]; Протеогликанов (биогликан, версикан, декарин, фибромодулин, остеоглицин и остеоадгерин) – считается, что они стимулируют образование фибрилл коллагена I типа [14]; Гликопротеинов (остеонектин, тромбозопондин, фибронектин, витронектин, фибриллин, остеопонтин и сиалопротеин) – это неколагенные белки присоединяясь к коллагену обеспечивают фиксацию минеральных веществ к фибриллам коллагена, некоторые из белков (остеонектин) регулируют рост кристаллов гидроксиапатита и способствуют минерализации органического матрикса [15,16]; Фосфопротеина (фосфорин) – связывая большое количество кальция повышает его локальную концентрацию, благодаря чему стимулирует минерализацию и рост кристаллов гидроксиапатита [17]. Остеобласты продуцируют коллаген I типа (характерен для костей) – пептидные цепи которого образуют тройную спираль на подобии каната, коллагеновые волокна кости образуются преимущественно из глицина, а также аланина, пролина и оксипролина. Такая пространственная структура коллагена обеспечивает минерализацию вдоль пептидных цепей. Минерализация других 4-х типов коллагена не происходит [18]. После 10 дневного периода секреции остеоида начинается минерализация органического матрикса. Она состоит в отложении солей кальция в окончательно сформировавшийся матрикс. В окончательно сформировавшейся кости минеральный компонент представлен в виде кристаллов гидроксиапатита, а также ионов натрия, калия, магния, свинца и железа [19].

Следует отметить что, При активации остеогенные клетки в течение 3-5 дней дифференцируются в зависимости от микроокружения в остео-,

хондро- или фибробласты [12]. При достаточном кровоснабжении и активации белками-остеоиндукторами, остеогенные клетки дифференцируются в остеобласты, при нарушении кровотока, снижении васкуляризации и отсутствии адекватного сигнала к остеогенезу – в хондро и фибробласты [19,7]. В органическом матриксе костной ткани образуются условия необходимые для минерализации. Важными факторами, предотвращающими данный процесс можно назвать пирофосфаты, фосфонаты и дифосфонаты – они ингибируют минерализацию [19]. В костной ткани это действие снимается неорганической пирофосфатазой. Отсутствие минерализации в других тканях объясняют отсутствием ферментов гидролизующих ингибиторы кальцификации.[20]

Рассматривая роль в регенерации периодонта таких клеток как фибробласты, можно сказать, что они наиболее многочисленные клетки периодонта способные к секреции коллагена и межклеточного вещества [21]. Многие факторы роста продуцируются фибробластами:

1. Основной фактор роста фибробластов (bFGF) положительно влияет на рост всех типов клеток в ране, стимулирует продукцию компонентов внеклеточного матрикса фибробластами (фибронектина и коллагена).
2. Трансформирующий ростовой фактор (TGF-бета) стимулирует хемотаксис фибробластов и продукцию ими коллагена и фибронектина (Капс С. et al., 1991)
3. Трансформирующий ростовой фактор (TGF-альфа) влияет на ангиогенез (Chen J. et al., 1993). Следовательно, именно фибробласты могут участвовать в его регенерации, секретируя тот тип коллагена и межклеточного вещества, который характерен именно для периодонта [22].

В исследованиях проведенных Д.Л. Токарем в условиях культур фибробластов, было установлено, что при введении пародонтальных полипептидов в среду роста фибробластов, увеличивалась

пролиферативная активность последних. А также проходило увеличение синтеза коллагена и уменьшения секреции колагеназы [23??].

Каждая из фаз репаративной регенерации регулируется различными факторами, такими как клетки иммунной системы, ингибиторы и активаторы деятельности того или иного вида клеток и др. Таким образом повлияв на ход репаративной регенерации в любой из фаз посредством того или иного регулятора, мы сможем не только регулировать скорость репаративной регенерации но и получать нужный нам вид ткани. (Прим. Получение периодонтальной ткани при реплантации, получение полноценной остеоинтеграции при имплантации).

Таким образом, в процессе репаративной регенерации происходит анатомическое восстановление дефекта костной и периодонтальной ткани. В процессе физиологической регенерации под воздействием функциональной нагрузки кость и периодонт приобретают ту структуру, которая была до повреждения.

Термин аутоодонтопластика включает в себя 2 термина обозначающие оперативные вмешательства: реплантация зуба и аутоотрансплантация зуба. Этими проблемами занимались В.Г. Вайнштейн, 1968; Kingsbuty, 1969; В.А. Малышев, 1970; Г.И. Хайкин, Г.Ф. Носач, 1972. В. И в том, и в другом случаях донором и реципиентом является одно и то же лицо.

Под операцией реплантации зуба принято понимать его пересадку в ту же лунку челюсти, из которой он ранее был извлечён. Операция аутоотрансплантации зуба предусматривает его пересадку во вновь образованную, но всегда другую лунку челюсти того же индивидуума.

Укрепление зуба в лунке осуществляется посредством трёх элементов: кость альвеолы-волокна периодонта-цемент зуба. При различных заболеваниях, травме или оперативном вмешательстве происходит деструкция одного или нескольких из элементов. По данным

В.А. Козлова при оперативных вмешательствах связанных с удалением зубов, а затем возвращением их в зубной ряд, в различных клинических ситуациях возможно 3 типа закрепления зуба (т.е. сращения) в альвеолярной кости: 1. Переодонтальный – самый полноценный тип сращения с восстановлением волокон периодонта, возможен только при сохранении волокон периодонта, как со стороны альвеолярной кости так и со стороны цемента зуба. 2. Фиброзно-переодонтальный – происходит частичное, не полноценное, восстановление волокон периодонта, возможно при сохранении волокон периодонта либо со стороны альвеолярной кости, либо со стороны цемента корня. 3. Остеоидный – происходит восстановление соединения корня зуба с костью альвеолы по типу кость-кость, с дальнейшей резорбцией корня, возможно при отсутствии волокон периодонта с обеих сторон [24].

Большую перспективу при аутоодонтопластических операциях представляет применение мембран направленной тканевой регенерации и остеопластических материалов. Основное их назначение при аутоодонтопластике – управление процессами остеогенеза и создание адекватных анатомо–физиологических условий для реплантации и аутоотрансплантации зубов, т. е. способствовать в последующем надёжному закреплению зуба в альвеолярной кости.

Клетки периодонтальной связки, как показали исследования зарубежных авторов (Nyman S. Et al. 1982г., Gottlow et al. 1984г.), обладают способностью регенерировать при условии отграничения десневого эпителия и соединительной ткани, с помощью окклюзионной мембраны (барьеров), от поверхности корня зуба. В качестве нерассасывающихся и рассасывающихся барьеров использованы материалы: целлюлоза, политетрафторэтилен (ПТФЭ), полимер молочной кислоты, гликолидные полимеры и др. (Ф.Ф. Лосев, 1998).

Барьерные материалы или мембраны должны иметь следующие критерии: тканевая интеграция, непроницаемость для клеток, возможность создания пространства, удобство клинического применения и биосовместимость.

Различают нерассасывающиеся барьеры и рассасывающиеся барьеры. Первой нерассасывающейся мембраной, одобренной FDA, стала мембрана на основе политетрафторэтилен (ПТФЭ), но применение данных мембран требует в последующем дополнительного хирургического вмешательства по их удалению. Этот факт потребовал разработку рассасывающихся мембран, которые позволяют избежать повторных операций (Blumenthal N., Stenberg J., 1990). Первой мембраной такого типа, одобренной FDA, был комбинированный многослойный матрикс, состоящий из полимеров молочной и лимонной кислот. Quinonnes и Caffesse доказали, что результаты лечения с рассасывающимися мембранами сопоставимы с нерассасывающимися. Нельзя не отметить превосходные результаты получаемые при применении мембран в комбинации с остеопластическими материалами [25].

Существует ряд классификаций остеопластических материалов, в частности, по происхождению и по способности воздействовать на остеогенетические процессы. Все материалы для восстановления тканей пародонта по происхождению делятся на:

1. Аутогенные – источником материала является сам пациент.
2. Аллогенные – донором является другой человек.
3. Ксеногенные – донором является животное.
4. Аллопластические – а) полученные из природных материалов (кораллов, целлюлозы); б) синтетические (синтетический гидроксиапатит, сульфат кальция, биологически активное стекло, полимерные материалы).

Классификация остеопластических материалов, предложенная Edward Cohen (1988), основывается на выраженности остеоиндуктивного

потенциала материалов, подразделяя их на 3 группы: остеоиндуктивные, остеокондуктивные и остеонейтральные.

Биоактивные остеопластические материалы, применяемые для реконструкции костной ткани, могут обладать остеоиндуктивными свойствами – способностью вызывать остеогенез или остеокондуктивными свойствами – обеспечивать продвижение фронта остеогенеза по поверхности материала.

Биоактивные материалы можно подразделить на материалы биологического и небиологического происхождения. Остановившись по подробнее на биоактивных небиологических материалах, именно эти материалы используются нами в исследованиях, следует сказать что они обладают выраженными остеокондуктивными свойствами, обеспечивают адгезию белков и клеток костной ткани, активно включаются в ионный обмен и метаболизм костного матрикса, поддерживают ионные и ковалентные связи с минералами кости, они частично или полностью замещаются костной тканью в процессе её регенерации.

Основным компонентом остеопластических материалов является гидроксиапатит – основной неорганический компонент костной ткани. К главным биологическим свойствам гидроксиапатита относятся его митогенное и остеотропное действие. Кроме этого коллагеновые волокна соединительнотканых элементов могут врастать в микропористую поверхность гранул гидроксиапатита [26]. Клетки десневого эпителия могут образовывать с гидроксиапатитом контакты сходные с гемидесмосомами [27].

Таким образом, проведенный анализ литературы даёт нам возможность подойти к разработке способа направленной регенерации при операции реплантации зуба с учётом фаз регенерации и факторов, которые оказывают влияние на этот процесс, для сокращения сроков и повышения эффективности разрабатываемого способа лечения.

Литература

1. Воложин А.И., Порядин Г.В. Патологическая физиология. Т.1. –М., 1998.
2. Токар Д.Л., Цыбиков Н.Н., Пинелис А.С., Силенко Ю.И. Влияние пародонтально-надкостничных и паротидных полипептидов на течение регенераторного процесса Поиск новых лекарственных средств и их использование в клинике. Тезисы докладов. Чита, 1990.- С.189-190.
3. Прараскевич В.Л. Дентальная имплантация. – Минск, 2002. 367с.
4. Поворознюк В.В., Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта.-К., 2003.-406 с.
5. Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. М.: СПб.: «Бином», 2000. 560 с.
6. Antonaides H., Williams L. Human platelet derived growth factor. Structure and function // Fed. Proc. 1983, vol. 42, p.2630-2634.
7. Lynch S., Genco R., Marx R. Tissue Engineering. Application in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Quintessence Publ. Co. Inc., Chicago, 1999, 285p.
8. Ревелл П.А. Патология кости. М.: Медицина, 1993. 354 с.
9. Birkendahl-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction // J.Periodont. Res.- 1993. -28. – P.500-510.
- 10.Nichols F.C., Levinbook H., Shnaydmam M. et al. Prostaglandin E2 secretion from gingival fibroblasts treated with interleukin – 1beta: effects of lipid extracts from porphyromonas gingivalis or calculus // J.Periodontal. Res. – 2002. -36(3). P.142-152.
- 11.Kingsley D. The TGF-beta superfamily: New members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms // Genes Dev. 1994, vol. 8, p.133-138.

- 12.Фриденштейн Ф.Я., Лалыкина К.С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники. М.: Медицина, 1973. 157с.
- 13.Brenemark P.I., Zarb G.A., Albrektsson T. Tissue Integrated Prostheses. Osseointegration in clinical dentistry. Quintessence Publ. Co., 1985.
- 14.Chrandrasekhar S., Kleinman H., Hassel J. et al. Regulation of Type I collagen fibril assembly by link protein and proteoglycans // Coll. Relat. Res. 1984, vol. 4, p.323-338.
- 15.Butler W. Matrix Makromolecules of bone and dentin // Coll. Relat. Res. 1984, vol. 4, p.297-26. Sandberg M., Aro H., Vuorio E. Gene expression during bone repair // Clin. Orthop. 1993, vol. 28, p.292-297.
- 16.Terme J., Kleinman H., Whitson S. et al. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen // Cell. 1981, vol. 26, p.99-105.
- 17.Veis A. (Ed.) The chemistry and biology of mineralized connective tissue. Elsevier, New York, 1981, p.377-387.
- 18.Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. М.: Медицина, 1995. 304с
- 19.Хем А., Кормак Д. Гистология. Т.2. М.: Мир, 1983.
- 20.Тарасенко Л.М., Непорада К.С., Григоренко В.К. Функціональна біохімія. - Полтава, 2000. 216с.
- 21.Данилевський Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. - Киев: Здоровье, 2000. 462с.
- 22.Грудянов А. И., Ерохин А. И. Остеопластические материалы, используемые при хирургическом лечении заболеваний пародонта// Пародонтология, 1998, № 1, с. 13-23.
- 23.Токарь Д.Л, Пинелис А.С., Силенко Ю.И. О некоторых свойствах препарата, полученного из пародонта//Симпозиум"Пептидные биорегуляторы - цитомедины"-Санкт-Петербург.1992.-С.136
- 24.Козлов В.А. Одонтопластика. - Здоровье, 1974.- 254 с.
- 25.Вишняк Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта. - Киев, 1999. 216с.

- 26.Jansen J. A., de Wijin J. R. Wolters – Lutgerhors J. M. L., et all.
Ultrastructurral stady of epithtelial cell to implant materials // J. Dent.
Res. – 1985. – V. 64.- P.891.
- 27.Osborn J. F. Implantantatwerkstoff Hydroxylapatitkeramik – Grundlagen
und klinische Anwendung-Berlin: Quintessenz verlag GmbH, 1985. –
S.559-613.

Стаття надійшла

15.02.2005 р.

Резюме

В даній роботі розкривається процес репаративної регенерації і можливість його регуляції різними чинниками. Розглядається перспектива застосування мембран направленої тканинної регенерації і остеопластичних матеріалів при аутоодонтопластичних операціях. Проведений аналіз літератури дає нам можливість підійти до розробки способу направленої регенерації тканин при операції реплантації зуба з урахуванням фаз регенерації і чинників які впливають на цей процес, для скорочення термінів і підвищення ефективності способу лікування що розробляється.

Summary

The process of reparative regeneration and possibility of its regulation by different factors is described in the given work. The perspective of application of membranes of the directed tissue regeneration and osteoplastic materials during aoutoodontoplastic operations is considered. The conducted analysis of literature enables us to come up to development of method of the directed regeneration of tissue during the operation of tooth replantation of taking into account the phases of regeneration and factors which affect on this process, for terms reducing and rising of medical treatment method efficiency that is being developed.